



Espacenet

Bibliographic data: EP 0864324 (A1)

Method to produce solid combined pharmaceutical forms

Publication date: 1998-09-16

Inventor(s): ZEIDLER JUERGEN [DE]; ROSENBERG JOERG [DE]; BREITENBACH JOERG [DE]; KLEINKE ANDREAS [DE]; MAIER WERNER [DE] +

Applicant(s): BASF AG [DE] +

Classification:
 - **international:** **A61J3/10; A61K47/26; A61K47/30; A61K9/20; B30B11/16;** (IPC1-7): A61K9/20
 - **European:** A61J3/10; A61K9/20K; A61K9/20P; B30B11/16

Application number: EP19980104493 19980312

Priority number (s): DE19971010213 19970312

Also published as:

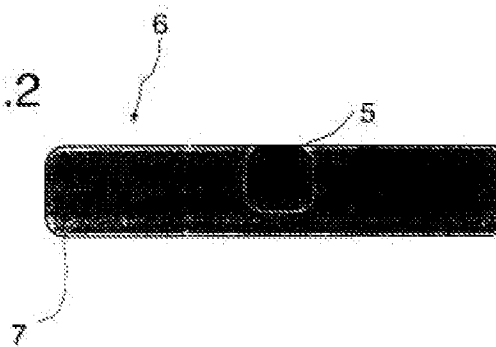
- EP 0864324 (B1)
- US 6001391 (A)
- JP 10314279 (A)
- ES 2208986 (T3)
- DE 19710213 (A1)
- more

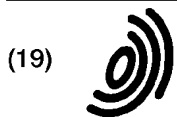
Cited documents: FR2673278 (A1) DE4446468 (A1) WO9715293 (A2) [View all](#)

Abstract of EP 0864324 (A1)

Process for producing solid pharmaceutical dosage forms having at least two phases and comprising at least one polymeric binder and at least one drug comprises shaping a molten mixture of a polymeric binder (binder A) and optionally at least one drug and incorporating at least one solid preparation, optionally containing at least one drug, into the mixture in the course of shaping while the mixture is still plastic. Also claimed is a dosage form as above. Preferably the solid preparation is a solidified drug-containing melt of a polymeric binder (binder B), or a solidified drug melt, or a tablet, pill, pellet or drug crystal. Binder B is preferably an alkyl cellulose, hydroxyalkyl cellulose, carboxyalkyl cellulose, polyvinyl pyrrolidone, N-vinyl-pyrrolidone - vinyl acetate copolymer, sugar alcohol or polyethylene glycol.

FIG.2





Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 864 324 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
16.09.1998 Patentblatt 1998/38

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 9/20**

(21) Anmeldenummer: **98104493.6**

(22) Anmeldetag: **12.03.1998**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: **12.03.1997 DE 19710213**

(71) Anmelder:
**BASF AKTIENGESELLSCHAFT
67056 Ludwigshafen (DE)**

(72) Erfinder:
• **Zeidler, Jürgen
67122 Mutterstadt (DE)**

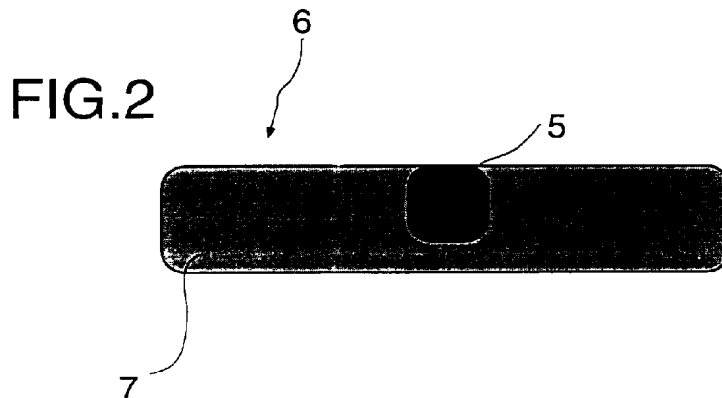
• **Rosenberg, Joerg
67158 Ellerstadt (DE)**
• **Breitenbach, Jörg
68199 Mannheim (DE)**
• **Kleinke, Andreas
67063 Ludwigshafen (DE)**
• **Maier, Werner
67105 Schifferstadt (DE)**

(74) Vertreter:
**Kinzebach, Werner, Dr. et al
Patentanwälte,
Reitstötter, Kinzebach & Partner,
Ludwigsplatz 4
67059 Ludwigshafen (DE)**

(54) Verfahren zur Herstellung von festen Kombinationsarzneiformen

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von festen, mindestens zweiphasigen Kombinationstabletten, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Schmelze aus einem polymeren Bindemittel und gegebenenfalls mindestens einem Wirk-

stoff ausformt, wobei beim Ausformen mindestens ein gegebenfalls wirkstoffhaltiges, festes Präparat in die noch plastische Masse aufgenommen wird.



EP 0 864 324 A1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von festen, mindestens zweiphasigen Kombinationsarzneiformen auf Basis von mindestens einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel und mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff sowie die dadurch erhältlichen Kombinationsarzneiformen.

Die klassischen Verfahren zur Herstellung fester Arzneiformen, insbesondere Tabletten, werden diskontinuierlich durchgeführt und umfassen mehrere Stufen. Im allgemeinen werden hierfür pharmazeutische Granulate als Ausgangsmaterial verwendet. Sowohl die Herstellung der Granulate als auch der festen Arzneiformen ist zeit- und kostenintensiv. Dies gilt insbesondere dann, wenn Kombinationspräparate hergestellt werden sollen, um unterschiedliche Wirkstoffe in einer Arzneiform aufzunehmen oder um unterschiedliche Freisetzungseigenschaften zu erzielen.

Seit einiger Zeit ist ein wesentlich einfacheres kontinuierliches Verfahren zur Herstellung fester Arzneiformen bekannt, bei dem man eine wirkstoffhaltige Lösungsmittelfreie Schmelze aus einem polymeren wirkstoffhaltigen Bindemittel extrudiert und den extrudierten Strang zu der gewünschten Arzneiform formt, beispielsweise in einem Kalandrier mit Formwalzen, siehe EP-A-240 904, EP-A-240 906, EP-A-337 256 und EP-A-358 105. Dieses Verfahren erlaubt es jedoch nicht, zwei miteinander nicht verträgliche Wirkstoffe in einer Arzneiform zu kombinieren oder unterschiedliche Freisetzungseigenschaften zu verwirklichen.

Die DE-A-44 46 468.4 beschreibt die Herstellung von umhüllten Tabletten aus einer wirkstoffhaltigen Polymerschmelze mit Hilfe eines Kalenders mit Formwalzen, wobei man die wirkstoffhaltige Polymerschmelze zwischen zwei Folien aus dem Umhüllungsmaterial in die Formwalzen einführt. Dieses Verfahren ermöglicht es zwar, einen weiteren Wirkstoff in den Folien vorzusehen und die Tabletten beispielsweise mit einem Magensaft-resistenten Überzug zu versehen. Hinsichtlich der Art und Menge der Wirkstoffe in den Folien sind aber enge Grenzen gesetzt, so daß die auf diese Weise hergestellten Tabletten nicht universell anwendbar sind.

Die (nicht vorherveröffentlichte) DE 195 39 361.9 beschreibt die Koextrusion von mindestens zwei Polymerschmelzen, wobei mindestens eine wirkstoffhaltig ist und wobei man, je nach Koextrusionswerkzeug, Tabletten aus mindestens zwei übereinanderliegenden Schichten oder aus mindestens zwei koaxial angeordneten Schichten (Kern-Hülle) erhält.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von festen Kombinationsarzneiformen zur Verfügung zu stellen, das einfach und allgemein anwendbar ist und die Herstellung derartiger Kombinationsarzneiformen in großer Variationsbreite ermöglicht.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß diese Aufgabe gelöst wird, wenn man beim Ausformen einer Arzneiform aus einer Schmelze aus einem polymeren Bindemittel mindestens ein festes Präparat in die noch plastische Masse aufnimmt, wobei die Schmelze und/oder das Präparat wenigstens einen Wirkstoff enthalten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von festen, mindestens zweiphasigen Kombinationsarzneiformen auf Basis von mindestens einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel und mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Schmelze aus dem polymeren Bindemittel (Bindemittel A) und dem gegebenenfalls mindestens einem Wirkstoff ausformt, wobei beim Ausformen mindestens ein festes Präparat, das gegebenenfalls mindestens einen Wirkstoff enthält, in die noch plastische Masse aufgenommen wird.

Für die Herstellung der Schmelze ist es erforderlich, die Bestandteile, nämlich mindestens ein pharmakologisch akzeptables polymeres Bindemittel (Bindemittel A), gegebenenfalls mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls übliche Additive, zu vermischen und zu einem plastischen Gemisch aufzuschmelzen, vorzugsweise in Abwesenheit eines Lösungsmittels. Diese Verfahrensschritte können auf bekannte Art und Weise durchgeführt werden, beispielsweise wie in der EP-A-240 904, EP-A-337 256 und EP-A-358 105 beschrieben ist. Auf den Inhalt dieser Publikationen wird hiermit Bezug genommen.

Die Komponenten können zuerst vermischt und dann aufgeschmolzen und homogenisiert werden. Insbesondere bei Verwendung von empfindlichen Wirkstoffen hat es sich aber als bevorzugt erwiesen, zuerst das polymere Bindemittel, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Additiven, aufzuschmelzen und vorzuvermischen, wobei die Apparaturen, wie Rührkessel, Rührwerke, Feststoffmischer etc., gegebenenfalls im Wechsel betrieben werden, und dann den (die) empfindlichen Wirkstoff(e) in "Intensivmischen" in plastischer Phase bei sehr kleinen Verweilzeiten einzumischen (Homogenisieren). Der (die) Wirkstoff(e) kann (können) in fester Form oder als Lösung oder Dispersion eingesetzt werden.

Das Aufschmelzen und Vermischen erfolgt in einer für diesen Zweck üblichen Vorrichtung. Besonders geeignet sind Extruder oder beheizbare Behälter mit Rührwerk, z.B. Kneten, (wie der unten noch erwähnten Art).

Als Mischapparat sind auch solche Vorrichtungen brauchbar, die in der Kunststofftechnologie zum Mischen eingesetzt werden. Geeignete Vorrichtungen sind beispielsweise beschrieben in "Mischen beim Herstellen und Verarbeiten von Kunststoffen", H. Pahl, VDI-Verlag, 1986. Besonders geeignete Mischapparaturen sind Extruder und dynamische und statische Mischer, sowie Rührkessel, einwellige Rührwerke mit Abstreifvorrichtungen, insbesondere sogenannte Pastenrührwerke, mehrwellige Rührwerke, insbesondere PDSM-Mischer, Feststoffmischer sowie vorzugsweise Misch-Knetreaktoren (z.B. ORP, CRP, AP, DTB der Firma List oder Reactotherm der Firma Krauss-Maffei oder Ko-Kneten der

Fa. Buss), Doppelmuldenknetter (Trogmischer) und Stempelknetter (Innenmischer) oder Rotor/Stator-Systeme (z.B. Dispax der Firma IKA).

Bei empfindlichen Wirkstoffen erfolgt vorzugsweise zunächst das Aufschmelzen des polymeren Bindemittels in einem Extruder und anschließend das Zumischen des Wirkstoffs in einem Misch-Knetreaktor. Bei weniger empfindlichen Wirkstoffen kann man dagegen zum intensiven Dispergieren des Wirkstoffs ein Rotor/Stator-System einsetzen.

Das Beschicken der Mischvorrichtung erfolgt je nach deren Konzeption kontinuierlich oder diskontinuierlich in üblicher Weise. Pulverförmige Komponenten können im freien Zulauf, z.B. über eine Differentialdosierwaage eingeführt werden. Plastische Massen können direkt aus einem Extruder eingespeist oder über eine Zahnradschraube, die insbesondere bei hohen Viskositäten und hohen Drücken von Vorteil ist, zugespeist werden. Flüssige Medien können über ein geeignetes Pumpenaggregat zudosiert werden.

Das durch Vermischen und Aufschmelzen des Bindemittels, gegebenenfalls des Wirkstoffes und gegebenenfalls des Additivs oder der Additive erhaltene Gemisch ist teigig bis zähflüssig (thermoplastisch) und daher auch extrudierbar. Das Bindemittel soll vorzugsweise in physiologischer Umgebung löslich oder quellbar sein. Beispiele für geeignete Bindemittel sind:

Polyvinylpyrrolidon (PVP), Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon (NVP) und Vinylestern, insbesondere Vinylacetat, Copolymerisate von Vinylacetat und Crotonsäure, teilverseiftes Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Polyhydroxyalkylacrylate, Polyhydroxyalkylmethacrylate, Polyacrylate und Polymethacrylate (Eudragit-Typen), Copolymerisate von Methylmethacrylat und Acrylsäure, Celluloseester, Celluloseether, insbesondere Methylcellulose und Ethylcellulose, Hydroxyalkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropylcellulose, Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropyl-Ethylcellulose, Cellulosephthalate, insbesondere Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, und Mannane, insbesondere Galactomannane. Die K-Werte (nach H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932), Seiten 58 bis 64 und 71 und 74) der Polymere liegen im Bereich von 10 bis 100, vorzugsweise 12 bis 70, insbesondere 12 bis 35, für PVP > 17, insbesondere 20 bis 35.

Brauchbar sind auch bioabbaubare Polymere, wie Polyhydroxyalkanoate, z.B. Polyhydroxybuttersäure, Polymilchsäure, Polyaminosäuren, z.B. Polylysine, Polyasparagine, Polydioxane u. Polypeptide.

Bevorzugte polymere Bindemittel sind Polyvinylpyrrolidon, Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon und Vinylestern, Polyhydroxyalkylacrylate, Polyhydroxyalkylmethacrylate, Polyacrylate, Polymethacrylate, Alkylcellulosen und Hydroxyalkylcellulosen.

Das polymere Bindemittel muß in der Gesamt Mischung aller Komponenten im Bereich von 50 bis 180°C, vorzugsweise 60 bis 130°C erweichen oder schmelzen. Die Glasübergangstemperatur der Mischung muß daher unter 180°C, vorzugsweise unter 130°C liegen. Erforderlichenfalls wird sie durch übliche, pharmakologisch akzeptable weichmachende Hilfsstoffe herabgesetzt. Die Menge an Weichmacher beträgt höchstens 30 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht von Bindemittel und Weichmacher, damit lagerstabile Arzneiformen gebildet werden, die keinen kalten Fluß zeigen. Vorzugsweise aber enthält das Gemisch keinen Weichmacher.

Beispiele für derartige Weichmacher sind:

langkettige Alkohole, Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Trimethylolpropan, Triethylenglykol, Butandiole, Pentanole, wie Pentaerythrit, Hexanole, Polyethylenglykole, Polypropylenglykole, Polyethylen-propylenglykole, Silicone, aromatische Carbonsäureester (z.B. Dialkylphthalate, Trimellithsäureester, Benzoessäureester, Terephthalsäureester) oder aliphatische Dicarbonsäureester (z.B. Dialkyladipate, Sebacinsäureester, Azelainsäureester, Zitronen- und Weinsäureester), Fettsäureester, wie Glycerinmono-, Glycerindi- oder Glycerintriacetat oder Natriumdiethylsulfosuccinat. Die Konzentration an Weichmacher beträgt im allgemeinen 0,5 bis 15, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches.

Übliche galenische Hilfsstoffe, deren Gesamtmenge bis zu 100 Gew.-% bezogen auf das Polymerisat, betragen kann, sind z.B. Streckmittel bzw. Füllstoffe, wie Silikate oder Kieselerde,

Magnesiumoxid, Aluminiumoxid, Titanoxid, Methylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Talkum, Saccharose, Lactose, Getreide- oder Maisstärke, Kartoffelmehl, Polyvinylalkohol, insbesondere in einer Konzentration von 0,02 bis 50, vorzugsweise 0,20 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches;

Schmiermittel und Trennmittel wie Magnesium-, Aluminium- und Calciumstearat, Talkum und Silicone, sowie tierische oder pflanzliche Fette, insbesondere in hydrierter Form und solche, die bei Raumtemperatur fest sind. Diese Fette haben vorzugsweise einen Schmelzpunkt von 50°C oder höher. Bevorzugt sind Triglyceride der C₁₂-, C₁₄-, C₁₆- und C₁₈-Fettsäuren. Auch Wachse, wie Carnaubawachs, sind brauchbar. Diese Fette und Wachse können vorteilhaft alleine oder zusammen mit Mono- und/oder Diglyceriden oder Phosphatiden, insbesondere Lecithin,

zugemischt werden. Die Mono- und Diglyceride stammen vorzugsweise von den oben erwähnten Fettsäuretypen ab. Die Gesamtmenge an Schmier- und Trennmitteln beträgt vorzugsweise 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht;

Fließmittel, z.B. Aerosil, in einer Menge von 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches;

Farbstoffe, wie Azofarbstoffe, organische oder anorganische Pigmente oder Farbstoffe natürlicher Herkunft, wobei anorganische Pigmente in einer Konzentration von 0,001 bis 10, vorzugsweise 0,5 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches bevorzugt sind;

Stabilisatoren, wie Antioxidanzien, Lichtstabilisatoren, Hydroperoxid-Vernichter, Radikalfänger, Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall.

Ferner können Netz-, Konservierungs-, Spreng-, Adsorptions-, Formentrenn- und Treibmittel zugesetzt werden (vgl. z.B. H. Sucker et al. Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978). Unter Hilfsstoffen im Sinne der Erfindung sind auch Substanzen

zur Herstellung einer festen Lösung mit dem pharmazeutischen Wirkstoff zu verstehen. Diese Hilfsstoffe sind beispielsweise Pentaerythrit und Pentaerythrit-tetracetat, Polymere wie z.B. Polyethylen- bzw. Polypropylenoxide und deren Blockcopolymere (Poloxamere), Phosphatide wie Lecithin, Homo- und Copolymere des Vinylpyrrolidons, Tenside wie Polyoxyethylen-40-stearat sowie Zitronen- und Bernsteinsäure, Gallensäuren, Sterine und andere wie z.B. bei J. L. Ford, Pharm. Acta Helv. 61, 69-88 (1986) angegeben.

Als pharmazeutische Hilfsstoffe gelten auch Zusätze von Basen und Säuren zur Steuerung der Löslichkeit eines Wirkstoffes (siehe beispielsweise K. Thoma et al., Pharm. Ind. 51, 98-101 (1989)).

Einzige Voraussetzung für die Eignung von Hilfsstoffen ist eine ausreichende Temperaturstabilität.

Das Ausformen des plastischen Gemisches erfolgt ebenfalls in üblicher Weise. Vorzugsweise erfolgt das Ausformen mit Hilfe eines Kalanders mit zwei Formwalzen, die sich entlang einer Mantellinie berühren und gegenläufig rotieren. Die Formwalzen weisen auf ihrer Oberfläche Vertiefungen auf, die der Form einer Hälfte der gewünschten Arzneiform entsprechen. Im Berührungsbereich der beiden Walzen erfolgt die Formgebung der Arzneiform durch Kombination der Tablettenmasse einer Vertiefung auf der einen Walze mit derjenigen der gegenüberliegenden Vertiefung auf der anderen Walze.

Die Form der Vertiefungen und damit der Arzneiform kann weitgehend beliebig gewählt werden. Besonders zweckmäßig sind längliche und ellipsoid segmentartige Vertiefungen, so daß man Oblongtabletten oder linsenförmige Tabletten erhält. Dabei können die Vertiefungen auf der einen Formwalze von den Vertiefungen auf der anderen Formwalze verschieden sein. Außerdem kann eine Formwalze mit Vertiefungen mit einer Glattwalze kombiniert werden. Weiter hat es sich in manchen Fällen als zweckmäßig erwiesen, die Vertiefungen mit einem Formentrennmittel zu überziehen, um das Ablösen der Arzneiform von der Formwalzen zu erleichtern. Geeignete Formentrennmittel sind beispielsweise Silikonharze, Stearinsäure, Calcium- oder Magnesiumstearat, Paraffin, Cetylalkohol oder Lecithine.

Die Formwalzen können heiz- oder kühlbar sein, vorzugsweise wird zumindest diejenige Formwalze gekühlt, in deren Vertiefungen die wirkstoffhaltige Schmelze aus dem Bindemittel (B) gegeben wird (siehe unten).

Die Schmelze wird den Formwalzen in üblicher Weise zugeführt, vorzugsweise jedoch als extrudierter Strang oder extrudiertes Band.

Beim Ausformen wird in die noch plastische Masse mindestens ein festes Präparat aufgenommen, das gegebenenfalls mindestens einen Wirkstoff enthält. Wenn die Schmelze aus dem polymeren Bindemittel einen Wirkstoff enthält, kann es sich um den gleichen oder einen anderen Wirkstoff handeln. Man erhält auf diese Weise (nach dem Abkühlen) eine feste Kombinationsarzneiform aus mindestens zwei Phasen, wobei die erste Phase das polymere Bindemittel (A), gegebenenfalls mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls pharmazeutische Additive umfaßt. Die aus dem festen Präparat gebildete zweite Phase kann so in die erste Phase eingelagert sein, daß ein Teil ihrer Oberfläche sichtbar bleibt (d.h. die Arzneiform weist keine Kern-Mantel-Struktur auf). Sie kann jedoch auch vollständig in die erste Phase aufgenommen werden.

Als festes Präparat ist jede feste Arzneiform geeignet, vorausgesetzt sie "verschmilzt" nicht homogen mit der ersten Phase, sondern ist in der Lage, eine eigene Phase zu bilden. Geeignete feste Präparate sind beispielsweise Tabletten, eine erstarrte wirkstoffhaltige Schmelze aus einem pharmakologisch akzeptablen, polymeren Bindemittel (Bindemittel B), eine erstarrte Wirkstoffschmelze, Pillen, Pellets oder Wirkstoffkristalle, die den Wirkstoff in einem üblichen Träger, wie Alkylcellulosen, beispielsweise Methyl- oder Ethylcellulose, Hydroxyalkylcellulosen, beispielsweise Hydroxyethyl- oder Hydroxypropylcellulose, Stärke, Milchsäure, Zucker, wie Milchzucker, Sorbit, Isomalt, Calciumhydrogenphosphat etc., enthalten. Das feste Präparat kann unbeschichtet oder in üblicher Weise beschichtet sein, z.B. mit den unten noch genannten Filmüberzügen.

Vorzugsweise verwendet man als festes Präparat konventionelle Tabletten oder Filmtabletten.

Besonders bevorzugt ist es, die wirkstoffhaltige Schmelze aus dem polymeren Bindemittel (B) oder die Wirkstoffschmelze in den Vertiefungen einer Formwalze erstarren zu lassen. Zu diesem Zweck wird die Schmelze in der gewünschten Menge und in niedrig-viskoser Form in die Vertiefungen von mindestens einer Formwalze gegeben. Dort läßt man sie erstarren, beispielsweise durch Aufblasen von gekühlter Luft oder durch Kühlung der Formwalze. Die Teile aus der erstarrten Schmelze werden dann beim Ausformen in die noch plastische Schmelze aus dem wirkstoffhaltigen polymeren Bindemittel (A) aufgenommen.

Unter pharmazeutischen Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer pharmazeutischen Wirkung und möglichst geringen Nebenwirkungen zu verstehen, sofern sie sich unter den Verarbeitungsbedingungen nicht wesentlich zersetzen. Die Wirkstoffmenge pro Dosiseneinheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Die einzige Bedingung ist, daß sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreichen. So kann die Wirkstoffkonzentration im Bereich von 0,001 bis 95, vorzugsweise von 20 bis 80, insbesondere 30 bis 70 Gew.-% liegen. Auch Wirkstoff-Kombinationen können eingesetzt werden. Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind auch Vitamine und Mineralstoffe, sowie Pflanzenbehandlungsmittel und Insektizide. Zu den Vitaminen gehören die Vitamine der A-Gruppe, der B-Gruppe, worunter neben B₁, B₂, B₆ und B₁₂ sowie Nicotinsäure und Nicotinamid auch Verbindungen mit Vitamin B-Eigenschaften verstanden werden, wie z.B. Adenin, Cholin, Pantothenensäure, Biotin, Adenylsäure, Folsäure, Orotsäure, Pangamsäure, Carnitin, p-Aminobenzoessäure, myo-Inositol und Liponsäure sowie Vitamin C, Vitamine der D-Gruppe, E-Gruppe, F-Gruppe, H-Gruppe, I- und J-Gruppe, K-Gruppe und P-Gruppe. Zu Wirkstoffen im Sinne der Erfindung gehören auch Peptidtherapeutika und Impfstoffe.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist beispielsweise zur Verarbeitung folgender Wirkstoffe bzw. der pharmakologisch aktiven Salze davon geeignet:

Acebutolol, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Acyclovir, Albrazolam, Alfalcidol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, Amikacin, Amilorid, Aminoessigsäure, Amiodaron, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Aspartam, Astemizol, Atenolol, Beclomethason, Benserazid, Benzalkonium-Hydrochlorid, Benzocain, Benzoesäure, Betamethason, Bezafibrat, Biotin, Biperiden, Bisoprolol, Bromazepam, Bromhexin, Bromocriptin, Budesonid, Bufexamac, Buflomedil, Buspiron, Coffein, Campher, Captopril, Carbamazepin, Carbidopa, Carboplatin, Cefachlor, Cefalexin, Cefatroxil, Cefazolin, Cefixim, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Celedilin, Chloramphenicol, Chlorhexidin, Chlorpheniramin, Chlortalidon, Cholin, Cyclosporin, Cilastatin, Cimetidin, Ciprofloxacin, Cisapride, Cisplatin, Clarithromycin, Clävlansäure, Clomibramin, Clonazepam, Clonidin, Clotrimazol, Codein, Cholestyramin, Cromoglycinsäure, Cyanocobalamin, Cyproteron, Desogestrel, Dexamethason, Dexpantenol, Dextromethorphan, Dextropropoxyphen, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodein, Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin, Diltiazem, Diphenhydramin, Dipyridamol, Dipyrone, Disopyramid, Domperidon, Dopamin, Doxycyclin, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Ergocalciferol, Ergotamin, Erythromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposid, Eucalyptus Globulus, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fenoterol, Fentanyl, Flavin-Mononucleotid, Fluconazol, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Furosemid, Gallopamil, Gemfibrozil, Gentamicin, Gingko Biloba, Glibendamid, Glipizid, Clozapin, Glycyrrhiza glabra, Griseofulvin, Guaifenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazid, Hydrocodon, Hydrocortison, Hydromorphon, Ipratropium-Hydroxid, Ibuprofen, Imipenem, Indomethacin, Iohexol, Iopamidol, Isosorbid-Dinitrat, Isosorbid-Mononitrat, Isotretinoin, Ketotifen, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketorolac, Labatalon, Lactulose, Lecithin, Levocarnitin, Levodopa, Levoglutamid, Levonorgestrel, Levothyroxin, Lidocain, Lipase, Lipramin, Lisinopril, Loperamid, Lorazepam, Lovastatin, Medroxyprogesteron, Menthol, Methotrexat, Methyldopa, Methylprednisolon, Metoclopramid, Metoprolol, Miconazol, Midazolam, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Morphin, Multivitamin-Mischungen bzw. -Kombinationen und Mineralsalze, N-Methylephedrin, Naftidrofuryl, Naproxen, Neomycin, Nicardipin, Nicergolin, Nicotinamid, Nicotin, Nicotinsäure, Nifedipin, Nimodipin, Nitrazepam, Nitrendipin, Nizatidin, Norethisteron, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptylin, Nystatin, Ofloxacin, Omeprazol, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantothenensäure, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, Phenobarbital, Phenoxifyllin, Phenoxymethylpenicillin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Phenytoin, Piroxicam, Polymyxin B, Povidon-Iod, Pravastatin, Prazepam, Prazosin, Prednisolon, Prednison, Promocriptin, Propafenon, Propranolol, Proxyphyllin, Pseudoephedrin, Pyridoxin, Quinidin, Ramipril, Ranitidin, Reserpin, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutosid, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin, Salicylsäure, Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolacton, Sucralfat, Sulbactam, Sulfamethoxazol, Sulfasalazin, Sulpirid, Tamoxifen, Tegafur, Teprenon, Terazosin, Terbutalin, Terfenadin, Tetracyclin, Theophyllin, Thiamin, Ticlopidin, Timolol, Tranexamsäure, Tretinoin, Triamcinolon-Acetonid, Triamteren, Trimethoprim, Troxerutin, Uracil, Valproinsäure, Vancomycin, Verapamil, Vitamin E, Volinsäure, Zidovudin.

Bevorzugte Wirkstoffe sind Ibuprofen (als Racemat, Enantiomer oder angereichertes Enantiomer), Ketoprofen, Flurbiprofen, Acetylsalicylsäure, Verapamil, Paracetamol, Nifedipin, Captopril, Omeprazol, Ranitidin, Tramadol, Cyclosporin, Trandolapril und Peptidtherapeutika.

Im einzelnen kann es zur Ausbildung von festen Lösungen kommen. Der Begriff "feste Lösungen" ist dem Fach-

mann geläufig, beispielsweise aus der eingangs zitierten Literatur. In festen Lösungen von pharmazeutischen Wirkstoffen in Polymeren liegt der Wirkstoff molekulardispers im Polymer vor.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbare feste, mindestens zweiphasige Kombinationsarzneiformen sind insbesondere Tabletten, vorzugsweise Oblongtabletten, Dragees, Pastillen und Pellets. Die erhaltenen Arzneiformen können abschließend auch in üblicher Weise mit Filmüberzügen versehen werden, welche die Wirkstofffreisetzung kontrollieren oder den Geschmack abdecken. Geeignete Materialien für derartige Überzüge sind Polyacrylate, wie die Eudragit-Typen, Celluloseester, wie die Hydroxypropylmethylcellulosephthalate, sowie Celluloseether, wie Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose.

Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht die Herstellung von Kombinationsarzneiformen, die einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten können und zwar entweder in der erstarrten Schmelze aus dem Bindemittel (A) oder in dem festen Präparat oder in beiden. Dabei kann die Freisetzungseigenschaft des Wirkstoffes oder der Wirkstoffe durch Wahl entsprechender Bindemittel in gewünschter Weise variiert werden. Außerdem können nicht-kompatible Wirkstoffe miteinander kombiniert werden. Beispielsweise ist es möglich, Retardtabletten (SR = sustained release-Tabletten) mit einem IR-Anteil (IR = instant release) herzustellen. Diese sind vorteilhafterweise so aufgebaut, daß das feste Präparat den IR-Anteil bildet. Besonders geeignete Bindemittel hierfür sind Polyvinylpyrrolidone und Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon und Vinylacetat, sowie Zucker wie Milchsüßholz, Sorbit oder Isomalt. Der sustained release-Anteil enthält als Bindemittel insbesondere die oben genannten Cellulosederivate. Außerdem ist es möglich, SR/SR- oder IR/IR-Kombinationen herzustellen. Entsprechende Überlegungen gelten für Kombinationsarzneiformen mit zwei oder mehreren verschiedenen Wirkstoffen.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung ohne sie einzuschränken.

Die Herstellung einer erfindungsgemäßen Kombinationsarzneiform wird nachfolgend anhand der Figuren 1 und 2 näher erläutert. Es zeigen:

Figur 1 eine schematische Darstellung des Herstellungsprozesses mit Hilfe von zwei Formwalzen

Figur 2 einen Längsschnitt durch eine erfindungsgemäße Kombinationstablette, die nach der in Figur 1 gezeigten Methode erhalten wurde

In Figur 1 ist schematisch der Ausformvorgang mit Hilfe von zwei Formwalzen 1, 2 erläutert. Die Formwalzen 1, 2 drehen sich gegenläufig, die Drehrichtung ist durch die Pfeile angedeutet. Ein aus einem Extruder kommender Strang 3, der aus einem wirkstoffhaltigen polymeren Bindemittel besteht, wird in Pfeilrichtung zwischen die beiden Formwalzen 1, 2 eingeführt. Der Strang 3 liegt in plastischem Zustand vor. Gleichzeitig wird aus einer Zudosierstation 4 die gewünschte Menge einer Schmelze aus einem wirkstoffhaltigen polymeren Bindemittel (B) in die Vertiefungen der Formwalze 1 eingebracht. Die Formwalze 1 ist gekühlt, so daß die plastische Schmelze sofort erstarrt. Durch die gegenläufige Rotation der Formwalzen 1, 2 werden aus dem Strang 3 Tabletten 7 ausgestanzt, wobei in jede Tablette die in der jeweiligen Vertiefung befindliche erstarrte Schmelze 5 eingearbeitet wird. Falls erforderlich, werden die Tabletten abschließend gekühlt und gewünschtenfalls mit einem Filmüberzug versehen.

Beispiel 1

Herstellung einer sustained release-Tablette mit instant release-Anteil:

Klucel EF (Hydroxypropylcellulose), Methocel K4M (Methylcellulose und Methylcellulosederivate, welche gleichzeitig Ethyl-, Hydroxyethyl-, Hydroxypropyl- oder Carboxymethylethergruppen enthalten), Lecithin und Verapamil-Hydrochlorid werden in einem Extruder in solchen Mengen vermischt und aufgeschmolzen, daß man eine Schmelze folgender Zusammensetzung erhält:

Verapamil-Hydrochlorid	48%
Klucel EF	31,5%
Methocel K4M	17,5%
Lecithin	3%

Vermischen, Aufschmelzen und Extrudieren erfolgen in einem Extruder unter folgenden Bedingungen:

	Schuß 1	Schuß 2	Schuß 3	Schuß 4	Kopf
Temp.	80°C	100°C	110°C	110°C	115°C

Für den IR-Anteil wird Verapamil-Hydrochlorid in Isomalt oder Kollidon (Polyvinylpyrrolidon) oder einer Mischung davon gelöst bzw. dispergiert.

Diese Lösung bzw. Dispersion wird aus einer Zudosierstation in einer Menge von 50 mg in die Vertiefungen einer Formwalze eingebracht, vgl. die obige Figurenbeschreibung. Gleichzeitig wird der aus dem Extruder austretende Strang für den SR-Anteil mit Hilfe der Formwalzen wie oben beschrieben zu Oblongtablets der in Figur 2 gezeigten Art ausgeformt.

Beispiel 2

Man wiederholt das in Beispiel 1 angegebene Verfahren, wobei als IR-Anteil jedoch eine konventionelle IR-Tablette folgender Zusammensetzung verwendet wird:

Verapamil-Ha 40%
Ludipress¹⁾ 59%
Magnesiumstearat 1%

1) Lactose-Monohydrat 43%
Kollidon CC 3,5%
Kollidon 30 3,5%

Eine entsprechende Tablette wird erhalten, wenn man als IR-Anteil Pellets folgender Zusammensetzung einsetzt:

Paracetamol	72%
Isomalt	17,25%
Kollidon K30	4%
SDS (Natriumlaurylsulfat)	0,75%
Prinojel (Natriumcarboxymethylstärke)	5%
Hydriertes Rizinusöl	1%
259/hz/bw	

Patentansprüche

- Verfahren zur Herstellung von festen, mindestens zweiphasigen Kombinationsarzneiformen auf Basis von mindestens einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel und mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Schmelze aus dem polymeren Bindemittel (Bindemittel A) und gegebenenfalls mindestens einem Wirkstoff ausformt, wobei beim Ausformen mindestens ein festes Präparat, das gegebenenfalls mindestens einen Wirkstoff enthält, in die noch plastische Masse aufgenommen wird.
- Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als festes Präparat eine erstarrte wirkstoffhaltige Schmelze aus einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel (Bindemittel B), eine erstarrte Wirk-

stoffschmelze, eine Tablette, Pille, ein Pellet oder Wirkstoffkristalle verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als Bindemittel (B) eine Alkylcellulose, Hydroxyalkylcellulose, Carboxyalkylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, ein Copolymerisat aus N-Vinylpyrrolidon und Vinylacetat, einen Zuckeralkohol oder ein Polyethylenglykol verwendet.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Ausformen der Schmelze durch Extrudieren und Formgeben in einem Kalandrier mit gegenläufig rotierenden Formwalzen erfolgt, die auf ihrer Oberfläche Vertiefungen zur Aufnahme und Formung der Schmelze aufweisen.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man das feste Präparat in die Vertiefungen der einen Formwalze einbringt.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die wirkstoffhaltige Schmelze aus dem polymeren Bindemittel (B) oder die Wirkstoffschmelze in die Vertiefungen der einen Formwalze einbringt und die Schmelze zum Erstarren bringt.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Formwalze mit Vertiefungen mit einer Glattwalze kombiniert.
8. Feste, mindestens zweiphasige Kombinationsarzneiform, die eine erste Phase aus mindestens einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel (Bindemittel A) in Form einer erstarrten Schmelze, die gegebenenfalls mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff umfaßt und in die als zweite Phase ein festes Präparat, das mindestens einen Wirkstoff enthält, aufgenommen ist.
9. Kombinationsarzneiform nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem festen Präparat um eine erstarrte, wirkstoffhaltige Schmelze aus einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel (Bindemittel B), eine erstarrte Wirkstoffschmelze, eine Tablette, Pille, ein Pellet oder Wirkstoffkristalle handelt.
10. Kombinationsarzneiform nach Anspruch 9, wobei es sich bei dem Bindemittel (B) um eine Alkylcellulose, Hydroxyalkylcellulose, Carboxyalkylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, ein Copolymerisat aus N-Vinylpyrrolidon und Vinylacetat, einen Zuckeralkohol oder ein Polyethylenglykol handelt.
11. Kombinationsarzneiform nach einem der Ansprüche 8 bis 10 in Form einer Tablette.

FIG.1

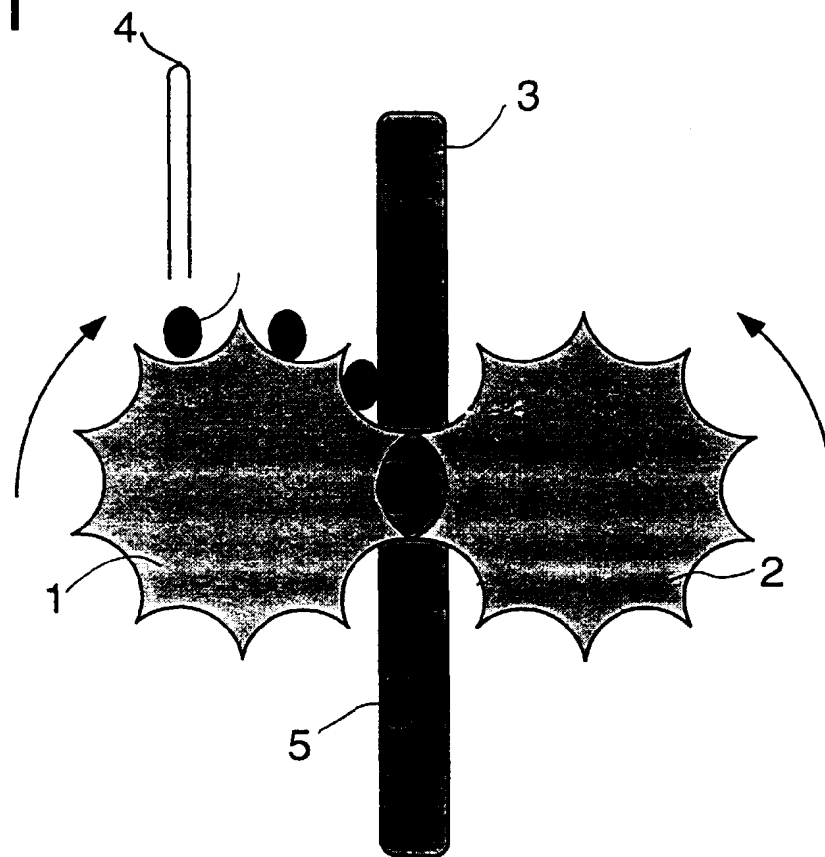
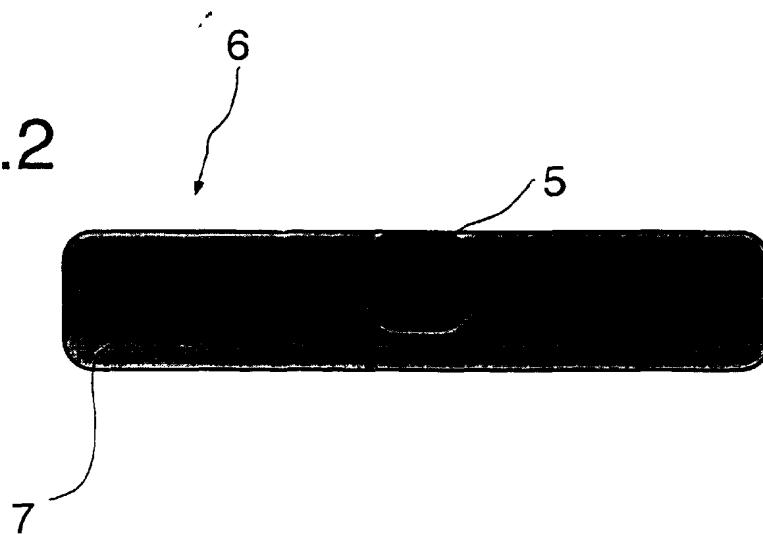
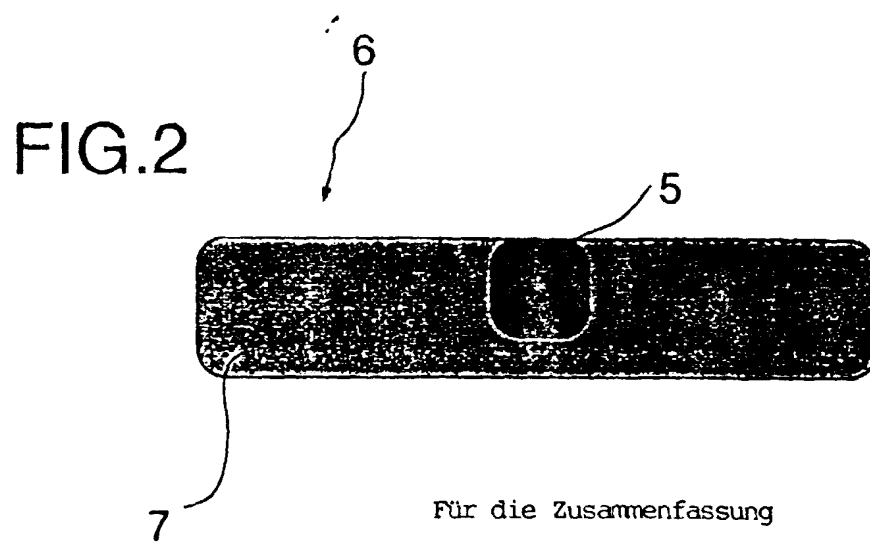


FIG.2







Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 98 10 4493

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
A	FR 2 073 278 A (SOCIETE GENERALE DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES) 1. Oktober 1971 * Ansprüche 1,4 * * Abbildung 2 *	1-11	A61K9/20
A	DE 44 46 468 A (BASF AG) 27. Juni 1996 * das ganze Dokument *	1-11	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 19. Mai 1998	Prüfer Ventura Amat, A
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			

EPO FORM 1503 03 82 (P04C03)



US006001391A

United States Patent [19]**Zeidler et al.**[11] **Patent Number:** **6,001,391**[45] **Date of Patent:** **Dec. 14, 1999**[54] **PROCESS FOR PRODUCING SOLID DRUG FORMS HAVING AT LEAST TWO PHASES**[75] Inventors: **Jürgen Zeidler**, Mutterstadt; **Joerg Rosenberg**, Ellerstadt; **Jörg Breitenbach**, Mannheim; **Andreas Kleinke**, Ludwigshafen; **Werner Maier**, Schifferstadt, all of Germany[73] Assignee: **Basf Aktiengesellschaft**, Ludwigshafen, Germany[21] Appl. No.: **09/037,706**[22] Filed: **Mar. 10, 1998**[30] **Foreign Application Priority Data**

Mar. 12, 1997 [DE] Germany 197 10 213

[51] **Int. Cl.⁶** **A61K 9/20**; **A61K 9/24**; **A61K 9/44**; **A61J 3/10**[52] **U.S. Cl.** **424/467**; **424/472**; **424/464**; **424/468**; **424/465**; **424/480**; **424/482**[58] **Field of Search** **424/464**, **472**, **424/467**, **468**, **465**, **480**, **482**[56] **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

4,801,460 1/1989 Goertz et al. 424/465

4,880,585	11/1989	Klimesch et al.	264/141
4,957,681	9/1990	Klimesch et al.	264/211
5,073,379	12/1991	Klimesch et al.	424/467
5,552,159	9/1996	Mueller et al. .	

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0 358 107	3/1990	European Pat. Off. .
2073278	10/1971	France .
4446468	12/1994	Germany .
97/15293	5/1997	WIPO .

Primary Examiner—Thurman K. Page*Assistant Examiner*—Brian K. Seidleck*Attorney, Agent, or Firm*—Keil & Weinkauf[57] **ABSTRACT**

A process for producing solid combination tablets which have at least two phases comprises molding a melt of a polymeric binder with or without at least one active ingredient, there being at least one solid product, which may contain an active ingredient incorporated into the still plastic composition during the molding step.

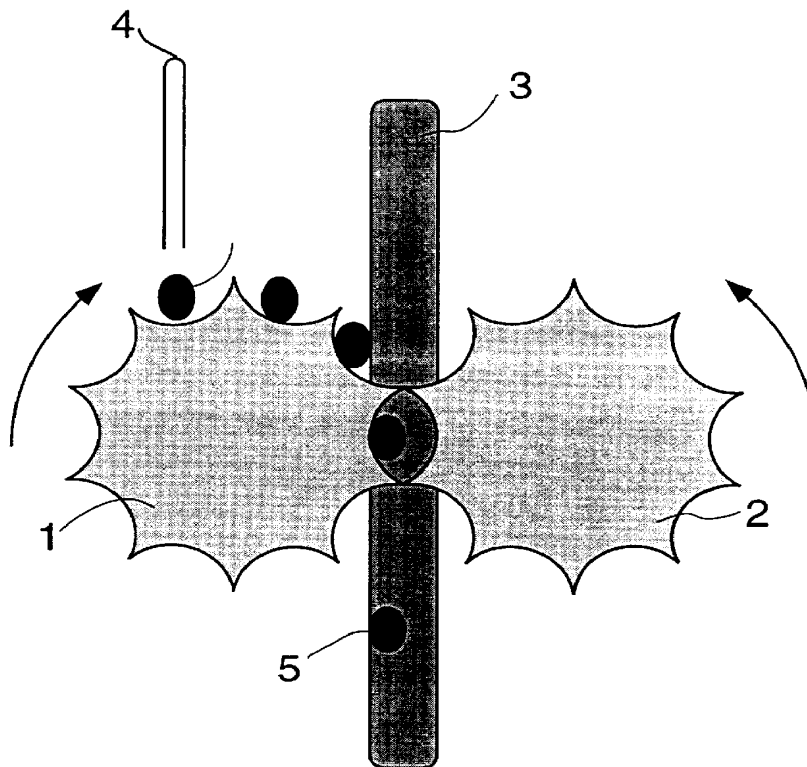
16 Claims, 1 Drawing Sheet

FIG. 1

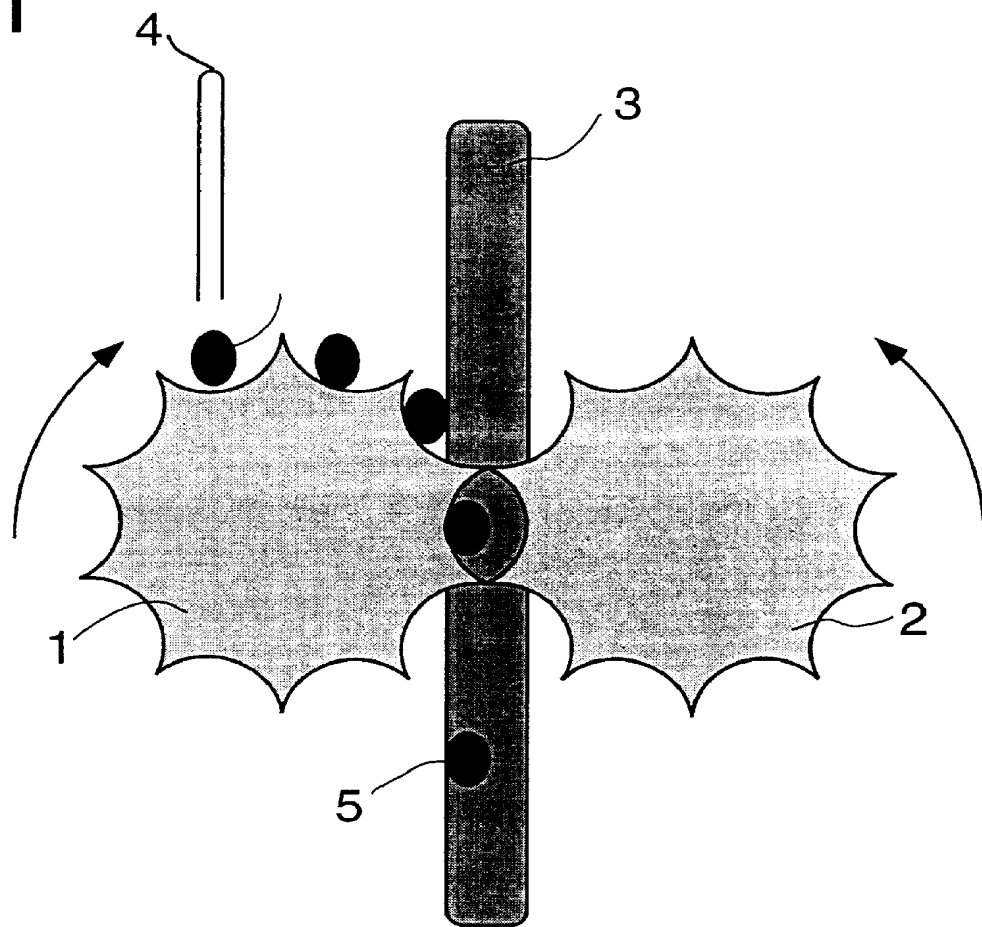
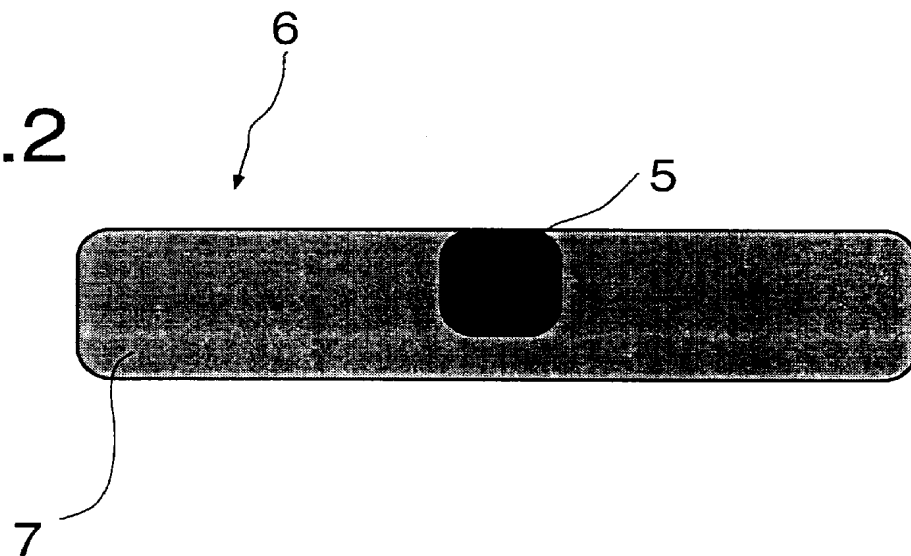


FIG. 2



PROCESS FOR PRODUCING SOLID DRUG FORMS HAVING AT LEAST TWO PHASES

DESCRIPTION

The present invention relates to a process for producing solid combination drug forms which have at least two phases and are based on at least one pharmacologically acceptable polymeric binder and at least one pharmaceutical active ingredient, and to the combination drug forms obtainable thereby.

Classical processes for producing solid drug forms, especially tablets, are carried out batchwise and comprise a plurality of stages. The starting material generally used therein comprises pharmaceutical granules. The production both of the granules and of the solid drug forms is time-consuming and costly. This is particularly true when combination products are to be produced in order to include different active ingredients in one drug form or in order to achieve different release characteristics.

A considerably simpler continuous process for producing solid drug forms has been known for some time and entails extruding a solvent-free melt of a polymeric binder containing active ingredients, and shaping this extrudate to the required drug form, for example in a calender with molding rolls, see EP-A-240 904, EP-A-240 906, EP-A-337 256 and EP-A-358 105. However, this process does not permit the combination of two mutually incompatible active ingredients in one drug form or the accomplishment of different release characteristics.

DE-A-44 46 468.4 describes the production of covered tablets from a polymer melt containing active ingredients using a calender with molding rolls, where the polymer melt containing active ingredients is introduced between two sheets of the covering material into the molding rolls. It is true that this process thus makes it possible to provide another active ingredient in the sheets and to provide the tablets with, for example, an enteric coating. However, there are narrow limits on the nature and amount of the active ingredients in the sheets so that the tablets produced in this way are not universally applicable.

DE 195 39 361.9 (which is not a prior publication) describes the coextrusion of at least two polymer melts, at least one of which contains an active ingredient, to result in tablets consisting of at least two sequential layers or of at least two coaxial layers (core/shell), depending on the coextrusion die.

It is an object of the present invention to provide a process for producing solid combination drug forms which is straightforwardly and generally applicable and makes it possible to produce a wide variety of such combination drug forms.

We have found that this object is achieved in the molding of a drug form from a melt of a polymeric binder when at least one solid product is taken up in the still plastic composition, the melt and/or the product containing at least one active ingredient.

The present invention therefore relates to a process for producing solid combination drug forms which have at least two phases and are based on at least one pharmacologically acceptable polymeric binder and at least one pharmaceutical active ingredient, which comprises molding a melt of the polymeric binder (binder A) with or without at least one active ingredient, and incorporating in the still plastic composition during the molding step at least one solid product which may contain at least one active ingredient.

To produce the melt it is necessary to mix the ingredients, namely at least one pharmacologically acceptable polymeric binder (binder A), with or without at least one pharmaceutical active ingredient and with or without conventional additives, and to melt them to a plastic mixture, preferably in the absence of a solvent. The process steps can be carried out in a known manner, for example as described in EP-A-240 904, EP-A-337 256 and EP-A-358 105. The contents of these publications are incorporated herein by reference.

The components can be firstly mixed and then melted and homogenized. However, it has proven preferable, especially on use of sensitive active ingredients, first to melt the polymeric binder and mix it where appropriate with conventional pharmaceutical additives, operating the apparatus such as stirred vessels, stirrers, solids mixers etc. where appropriate alternately, and then to mix in (homogenize) the sensitive active ingredient(s) in the plastic phase with very small residence times in intensive mixers. The active ingredient(s) can be employed in solid form or as solution or dispersion.

The melting and mixing take place in an apparatus customary for these purposes. Particularly suitable are extruders or heatable containers with stirrers, eg. kneaders (such as of the type mentioned below).

Mixing apparatus which can be used is also that employed for mixing in plastics technology. Suitable types of apparatus are described, for example, in "Mischen beim Herstellen und Verarbeiten von Kunststoffen", H. Pahl, VDI-Verlag, 1986. Particularly suitable mixing apparatus comprises extruders and dynamic and static mixers, and stirred vessels, single-shaft stirrers with stripper mechanisms, especially paste mixers, multishaft stirrers, especially PDSM mixers, solids mixers and, preferably, mixer/kneader reactors (eg. ORP, CRP, AP, DTB supplied by List or Reactotherm supplied by Krauss-Maffei or Ko-Kneter supplied by Buss), trough mixers and internal mixers or rotor/stator systems (eg. Dispax supplied by IKA).

In the case of sensitive active ingredients it is preferable first for the polymeric binder to be melted in an extruder and then for the active ingredient to be admixed in a mixer/kneader reactor. On the other hand, with less sensitive active ingredients, a rotor/stator system can be employed for vigorously dispersing the active ingredient.

The mixing apparatus is charged continuously or batchwise, depending on its design, in a conventional way. Powdered components can be introduced in a free feed, eg. via a way feeder. Plastic compositions can be fed in directly from an extruder or via a gear pump, which is particularly advantageous if the viscosities and pressures are high. Liquid media can be metered in by a suitable pump unit.

The mixture obtained by mixing and melting the binder with or without the active ingredient and with or without the additive(s) ranges from pasty to viscous (plastic) and is thus extrudable. The binder should preferably be soluble or swellable in a physiological medium. Examples of suitable binders are:

Polyvinylpyrrolidone (PVP), copolymers of N-vinylpyrrolidone (NVP) and vinyl esters, especially vinyl acetate, copolymers of vinyl acetate and crotonic acid, partially hydrolyzed polyvinyl acetate, polyvinyl alcohol, poly(hydroxyalkyl acrylates), poly(hydroxyalkyl methacrylates), polyacrylates and polymethacrylates (Eudragit types), copolymers of methyl methacrylate and acrylic acid, cellulose esters, cellulose ethers, especially methylcellulose and ethylcellulose, hydroxyalkylcelluloses, especially hydroxypropylcellulose,

3

hydroxyalkylalkylcelluloses, especially hydroxypropylethylcellulose, cellulose phthalates, especially cellulose acetate phthalate and hydroxypropylmethylcellulose phthalate, and mannans, especially galactomannans. The K values (according to H. Fikentscher, *Cellulose-Chemie* 13 (1932) 58-64 and 71-74) of the polymers are in the range from 10 to 100, preferably 12 to 70, in particular 12 to 35, and for PVP>17, in particular 20 to 35.

It is also possible to use biodegradable polymers such as polyhydroxyalkanoates, eg. polyhydroxybutyric acid, polylactic acid, polyamino acids, eg. polylysine, polyasparagine, polydioxans and polypeptides.

Preferred polymeric binders are polyvinylpyrrolidone, copolymers of N-vinylpyrrolidone and vinyl esters, poly(hydroxyalkyl acrylates), poly(hydroxyalkyl methacrylates), polyacrylates, polymethacrylates, alkylcelluloses and hydroxyalkylcelluloses.

The polymeric binder must soften or melt in the complete mixture of all the components in the range from 50 to 180° C., preferably 60 to 130° C. The glass transition temperature of the mixture must therefore be below 180° C., preferably below 130° C. It is reduced if necessary by conventional pharmacologically acceptable plasticizing auxiliaries. The amount of plasticizer does not exceed 30% of the total weight of binder and plasticizer in order to produce storage-stable drug forms which show no cold flow. However, the mixture preferably contains no plasticizer.

Examples of such plasticizers are:

long-chain alcohols, ethylene glycol, propylene glycol, glycerol, trimethylolpropane, triethylene glycol, butanediols, pentanols such as pentaerythritol, hexanols, polyethylene glycols, polypropylene glycols, polyethylene/propylene glycols, silicones, aromatic carboxylic esters (eg. dialkyl phthalates, trimellitic esters, benzoic esters, terephthalic esters) or aliphatic dicarboxylic esters (eg. dialkyl adipates, sebacic esters, azelaic esters, citric and tartaric esters), fatty acid esters such as glycerol mono-, di- or triacetate or sodium diethyl sulfosuccinate. The plasticizer concentration is generally from 0.5 to 15, preferably 0.5 to 5, % of the total weight of the mixture.

Conventional pharmaceutical auxiliaries, the total amount of which can be up to 100% of the weight of the polymer, are for example: extenders or bulking agents such as silicates or diatomaceous earth,

magnesium oxide, alumina, titanium oxide, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, talc, sucrose, lactose, cereal or corn starch, potato flour, polyvinyl alcohol, especially in a concentration of from 0.02 to 50, preferably 0.20 to 20, % of the total weight of the mixture;

lubricants and release agents such as magnesium, aluminum and calcium stearate, talc and silicones, and animal or vegetable fats, especially in hydrogenated form and those which are solid at room temperature. These fats preferably have a melting point of 50° C. or above. Triglycerides of C₁₂, C₁₄, C₁₆ and C₁₈ fatty acids are preferred. It is also possible to use waxes such as carnauba wax. These fats and waxes can advantageously be admixed alone or together with mono- and/or diglycerides or phosphatides, especially lecithin. The mono- and diglycerides are preferably derived from the abovementioned types of fatty acids. The total amount of lubricants and release agents is preferably 0.1 to 5% of the total weight of the composition for each layer;

4

flow regulators, eg. Aerosil, in an amount of from 0.1 to 5% of the total weight of the mixture;

dyes, such as azo dyes, organic or inorganic pigments or dyes of natural origin, with inorganic pigments in a concentration of from 0.001 to 10, preferably 0.5 to 3, % of the total weight of the mixture being preferred;

stabilizers such as antioxidants, light stabilizers, hydroperoxide destroyers, radical scavengers, stabilizers against microbial attack.

It is also possible to add wetting agents, preservatives, disintegrants, adsorbents, mold release agents and propellants (cf., for example, H. Sucker et al. *Pharmazeutische Technologie*, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978).

Auxiliaries also mean for the purpose of the invention substances for producing a solid solution containing the pharmaceutical active ingredient. Examples of these auxiliaries are pentaerythritol and pentaerythritol tetraacetate, polymers such as polyethylene oxides and polypropylene oxides and their block copolymers (poloxamers), phosphatides such as lecithin, homo- and copolymers of vinylpyrrolidone, surfactants such as polyoxyethylene 40 stearate, and citric and succinic acids, bile acids, sterols and others as indicated, for example, by J. L. Ford, *Pharm. Acta Helv.* 61 (1986) 69-88.

Pharmaceutical auxiliaries are also regarded as being bases and acids added to control the solubility of an active ingredient (see, for example, K. Thoma et al., *Pharm. Ind.* 51 (1989) 98-101).

The only precondition for the suitability of auxiliaries is a sufficient thermal stability.

The extrusion of the plastic mixture likewise takes place in a conventional way. The extrusion preferably takes place with the aid of a calender with two molding rolls which make contact along a surface line and rotate in opposite directions. The molding rolls have on their surface depressions which correspond to the shape of one half of the required drug form. The drug form is shaped in the area of contact of the two rolls by combining the tablet composition in one depression on one roll with that in the opposite depression on the other roll.

The shape of the depressions and thus of the drug form can be chosen substantially as desired. Particularly expedient depressions have elongate and ellipsoidal segments so that oblong tablets or lenticular tablets are obtained. It is moreover possible for the depressions on one molding roll to be different from the depressions on the other molding roll. In addition, one molding roll with depressions may be combined with a smooth roll. It has furthermore proven expedient in some cases to cover the depressions with a mold release agent in order to facilitate detachment of the drug form from the molding rolls. Examples of suitable mold release agents are silicone resins, stearic acid, calcium or magnesium stearate, paraffin, cetyl alcohol or lecithins.

The molding rolls can be heatable or coolable, and it is preferred to cool at least the molding roll into whose depressions the melt of binder (B) containing active ingredient is introduced (see below).

The melt is fed to the molding rolls in a conventional way, but preferably as extruded strand or extruded ribbon.

During the extrusion, at least one solid product which may contain at least one active ingredient is taken up in the still plastic composition. If the melt of the polymeric binder contains an active ingredient, it may be the same or a different active ingredient. This results (after cooling) in a solid combination drug form consisting of at least two phases, the first phase comprising the polymeric binder (A) with or without at least one pharmaceutical active ingredient

5

and with or without pharmaceutical additives. The second phase formed by the solid product can be incorporated into the first phase in such a way that part of its surface remains visible (ie. the drug form does not have a core/sheath structure). However, it can also be completely taken up in the first phase.

A suitable solid product is any solid drug form provided it does not "fuse" homogeneously with the first phase but is able to form its own phase. Examples of suitable solid products are tablets, a solidified melt of a pharmacologically acceptable polymeric binder (binder B) containing active ingredient, a solidified active ingredient melt, pills, pellets or active ingredient crystals, which contain the active ingredient in a conventional carrier such as alkylcelluloses, for example methyl- or ethylcellulose, hydroxyalkylcelluloses, for example hydroxyethyl- or hydroxypropylcellulose, starch, lactic acid, sugars such as lactose, sorbitol, isomalt, calcium hydrogen phosphate etc. The solid product can be uncoated or coated in a conventional way, eg. with the film coatings mentioned hereinafter.

Conventional tablets or film-coated tablets are preferably used as solid product.

It is particularly preferred for the melt of polymeric binder (B) containing active ingredient or the active ingredient melt to be allowed to solidify in the depressions of a molding roll. For this purpose, the melt is introduced in the required amount and in low-viscosity form into the depressions of at least one molding roll. It is allowed to solidify there, for example by blowing cooled air onto the molding roll or by cooling it. The parts of the solidified melt are then taken up, during the extrusion, into the still plastic melt of the polymeric binder (A) containing active ingredient.

Pharmaceutical active ingredients mean for the purpose of the invention all substances with a pharmaceutical action and minimal side effects as long as they undergo negligible decomposition under the processing conditions. The amount of active ingredient per dose unit and the concentration may vary within wide limits depending on the activity and the rate of release. The only condition is that they suffice to achieve the required effect. Thus, the concentration of active ingredient can be in the range from 0.001 to 95, preferably from 20 to 80, in particular 30 to 70, % by weight. It is also possible to employ combinations of active ingredients. Active ingredients for the purpose of the invention are also vitamins and minerals, as well as crop treatment agents and insecticides. The vitamins include the vitamins of the A group, of the B group, meaning not only B₁, B₂, B₆ and B₁₂ plus nicotinic acid and nicotinamide but also compounds with vitamin B properties such as adenine, choline, pantothenic acid, biotin, adenylic acid, folic acid, orotic acid, pangamic acid, carnitine, p-aminobenzoic acid, myo-inositol and lipoic acid, and vitamin C, vitamins of the D group, E group, F group, H group, I and J group, K group and P group. Active ingredients for the purpose of the invention also include therapeutic peptides and vaccines.

The process according to the invention is suitable, for example, for processing the following active ingredients and the pharmacologically active salts thereof:

acebutolol, acetylcysteine, acetylsalicylic acid, acyclovir, alprazolam, alfacalcidol, allantoin, allopurinol, ambroxol, amikacin, amiloride, aminoacetic acid, amiodarone, amitriptyline, amlodipine, amoxicillin, ampicillin, ascorbic acid, aspartame, astemizole, atenolol, beclomethasone, benserazide, benzalkonium hydrochloride, benzocaine, benzoic acid, betamethasone, bezafibrate, biotin, biperiden, bisoprolol, bromazepam, bromhexine, bromocriptine,

6

budesonide, bufexamac, buflomedil, buspirone, caffeine, camphor, captopril, carbamazepine, carbidopa, carboplatin, cefachlor, cefalexin, cefadroxil, cefazolin, cefixime, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefuroxim, selegiline, chloramphenicol, chlorhexidine, chlor-pheniramine, chlortalidone, choline, cyclosporin, cilastatin, cimetidine, ciprofloxacin, cisapride, cisplatin, clarithromycin, clavulanic acid, clomipramine, clonazepam, clonidine, clotrimazole, codeine, cholestyramine, cromoglycic acid, cyanocobalamin, cyproterone, desogestrel, dexamethasone, dexpantenol, dextromethorphan, dextropropoxyphen, diazepam, diclofenac, digoxin, dihydrocodeine, dihydroergotamine, dihydroergotoin, diltiazem, diphenhydramine, dipyrindamole, dipyrrone, disopyramide, domperidone, dopamine, doxycycline, enalapril, ephedrine, epinephrine, ergocalciferol, ergotamine, erythromycin, estradiol, ethinylestradiol, etoposide, Eucalyptus globulus, famotidine, felodipine, fenofibrate, fenoterol, fentanyl, flavine mononucleotide, fluconazole, flunarizine, fluorouracil, fluoxetine, flurbiprofen, furosemide, gallopamil, gemfibrozil, gentamicin, Gingko biloba, glibenclamide, glipizide, clozapine, Glycyrrhiza glabra, griseofulvin, guaifenesin, haloperidol, heparin, hyaluronic acid, hydrochlorothiazide, hydrocodone, hydrocortisone, hydromorphone, ipratropium hydroxide, ibuprofen, imipenem, indomethacin, iohexol, iopamidol, isosorbide dinitrate, isosorbide mononitrate, isotretinoin, ketotifen, ketoconazole, ketoprofen, ketorolac, labetalol, lactulose, lecithin, levocarnitine, levodopa, levoglutamide, levonorgestrel, levothyroxine, lidocaine, lipase, imipramine, lisinopril, loperamide, lorazepam, lovastatin, medroxyprogesterone, menthol, methotrexate, methyl dopa, methylprednisolone, metoclopramide, metoprolol, miconazole, midazolam, minocycline, minoxidil, misoprostol, morphine, multivitamin mixtures and combinations and mineral salts, N-methylephedrine, naftidrofuryl, naproxen, neomycin, nicardipine, nicergoline, nicotinamide, nicotine, nicotinic acid, nifedipine, nimodipine, nitrazepam, nitrendipine, nizatidine, norethisterone, norfloxacin, norgestrel, nortriptyline, nystatin, ofloxacin, omeprazole, ondansetron, pancreatin, panthenol, pantothenic acid, paracetamol, penicillin G, penicillin V, phenobarbital, pentoxifylline, phenoxymethylpenicillin, phenylephrine, phenylpropanolamine, phenytoin, piroxicam, polymyxin B, povidone iodine, pravastatin, prazepam, prazosin, prednisolone, prednisone, bromocriptine, propafenone, propranolol, proxiphylline, pseudoephedrine, pyridoxine, quinidine, ramipril, ranitidine, reserpine, retinol, riboflavin, rifampicin, rutoside, saccharin, salbutamol, salcatonin, salicylic acid, simvastatin, somatropin, sotalol, spironolactone, sucralfate, sulbactam, sulfamethoxazole, sulfasalazine, sulpiride, tamoxifen, tegafur, teprenone, terazosin, terbutaline, terfenadine, tetracycline, theophylline, thiamine, ticlopidine, timolol, tranexamic acid, tretinoin, triamcinolone acetonide, triamterene, trimethoprim, troxerutin, uracil, valproic acid, vancomycin, verapamil, vitamin E, folic acid, zidovudine.

Preferred active ingredients are ibuprofen (as racemate, enantiomer or enriched enantiomer), ketoprofen, flurbiprofen, acetylsalicylic acid, verapamil, paracetamol,

nifedipine, captopril, omeprazole, ranitidine, tramadol, cyclosporin, trandolapril and therapeutic peptides.

In specific cases there may be formation of solid solutions. The term "solid solutions" is familiar to the skilled worker, for example from the literature cited at the outset. In solid solutions of pharmaceutical active ingredients in polymers, the active ingredient is present in the form of a molecular dispersion in the polymer.

Solid combination drug forms which have at least two phases and can be prepared by the process according to the invention are, in particular, tablets, preferably oblong tablets, coated tablets, pastilles and pellets. The resulting drug forms can also finally be provided in a conventional way with film coatings which control the release of active ingredient or mask the taste.

Suitable materials for such coatings are polyacrylates such as the Eudragit types, cellulose esters, such as hydroxypropylmethylcellulose phthalates, and cellulose ethers such as ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose or hydroxypropylcellulose.

The process according to the invention makes it possible to produce combination drug forms which may contain one or more active ingredients, in particular either in the solidified melt of the binder (A) or in the solid product or in both. It is moreover possible to vary the release characteristics of the active ingredient(s) in the required manner by the choice of appropriate binders. It is additionally possible to combine incompatible active ingredients together. For example, it is possible to produce sustained release (SR) tablets with an instant release (IR) content. These advantageously have a structure such that the solid product forms the IR content. Particularly suitable binders for this purpose are polyvinylpyrrolidones and copolymers of N-vinylpyrrolidone and vinyl acetate, and sugars such as lactose, sorbitol or isomalt. The sustained release content contains the abovementioned cellulose derivatives in particular as binders. It is additionally possible to produce SR/SR or IR/IR combinations. Corresponding considerations apply to combination drug forms with two or more different active ingredients.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

The following Examples illustrate the invention without restricting it.

The production of a combination drug form according to the invention is illustrated in detail below by means of FIGS. 1 and 2, where

FIG. 1 shows a diagrammatic representation of the production process using two molding rolls

FIG. 2 shows a longitudinal section through a combination tablet according to the invention obtained by the method shown in FIG. 1.

The extrusion process with the aid of two molding rolls 1, 2 is illustrated diagrammatically in FIG. 1. Molding rolls 1, 2 rotate in opposition directions, the direction of rotation being indicated by the arrows. A strand 3 coming from an extruder and consisting of a polymeric binder containing active ingredient is introduced in the direction of the arrow between the two molding rolls 1, 2. The strand 3 is in the plastic state. At the same time, the required amount of a melt of a polymeric binder (B) containing active ingredient is introduced from a metering station 4 into the depressions in molding roll 1. Molding roll 1 is cooled so that the plastic melt solidifies immediately. Rotation of molding rolls 1, 2 in opposite directions results in tablets 7 being punched out of the strand 3, with the solidified melt 5 present in the relevant depression being incorporated into each tablet. If necessary,

the tablets are subsequently cooled and, if required, provided with a film coating.

EXAMPLE 1

Production of a sustained release tablet with an instant release content:

Klucel EF (hydroxypropylcellulose), Methocel K4M (methylcellulose and methylcellulose derivatives which simultaneously contain ethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl or carboxymethyl ether groups), lecithin and verapamil hydrochloride are mixed and melted in an extruder in amounts such that the resulting melt has the following composition:

Verapamil hydrochloride	48%
Klucel EF	31.5%
Methocel K4M	17.5%
Lecithin	3%

Mixing, melting and extrusion take place in an extruder under the following conditions:

	Section 1	Section 2	Section 3	Section 4	Head
Temp.	80° C.	100° C.	110° C.	110° C.	115° C.

For the IR content, verapamil hydrochloride is dissolved or dispersed in isomalt or Kollidon (polyvinylpyrrolidone) or a mixture thereof.

This solution or dispersion is introduced from a metering station in an amount of 50 mg into the depressions of a molding roll, cf. the above description of the Figures. At the same time, the strand emerging from the extruder for the SR content is extruded with the aid of the molding rolls as described above to give oblong tablets of the type shown in FIG. 2.

EXAMPLE 2

The process indicated in Example 1 is repeated but using as IR content a conventional IR tablet of the following composition:

Verapamil HCl	40%
Ludipress ¹⁾	59%
Magnesium stearate	1%
1) Lactose monohydrate	43%
Kollidon CC	3.5%
Kollidon 30	3.5%

A corresponding tablet is obtained on use of pellets of the following composition as IR content:

Paracetamol	72%
Isomalt	17.25%
Kollidon K30	4%
SDS	0.75%
(sodium lauryl sulfate)	
Prinojel	5%
(sodium carboxymethyl starch)	
Hydrogenated castor oil	1%
259/hz/bw	

We claim:

1. A process for producing solid combination drug forms which have at least a first phase and a second phase, wherein

at least the first phase contains a pharmacologically acceptable polymeric binder and at least one of the first and the second phase contains a pharmaceutically active ingredient, comprising

- (i) providing a plastic melt of a polymeric binder (binder A) with or without at least one active ingredient, which forms the first phase,
- (ii) molding the plastic melt to the drug form, and
- (iii) incorporating in the plastic melt during the molding step at least one solid product which may contain at least one active ingredient which solid product forms the second phase.

2. The process of claim 1, wherein the solid product is a solidified melt of a pharmacologically acceptable polymeric binder (binder B) containing an element of the group consisting of active ingredient, a solidified active ingredient, a solidified active ingredient melt, a tablet, a pill, a pellet, active ingredient crystals and mixtures thereof.

3. The Process of claim 2, wherein binder (B) is selected from the group consisting of an alkylcellulose, hydroxyalkylcellulose, carboxyalkylcellulose, polyvinylpyrrolidone, a copolymer of N-vinylpyrrolidone and vinyl acetate, a sugar alcohol and a polyethylene glycol.

4. The process of claim 1, wherein the molding of the melt takes place by extruding and shaping in a calender with molding rolls which rotate in opposite directions and have on their surface depressions to receive and shape the melt.

5. A process as claimed in claim 4, wherein the solid product is introduced into the depressions of one molding roll.

6. A process as claimed in claim 5, wherein the melt of polymeric binder (B) containing active ingredient or the active ingredient melt is introduced into the depressions of one molding roll, and the melt is caused to solidify.

7. A process as claimed in claim 4, wherein two molding rolls which have different depressions are combined.

8. A process as claimed in claim 4, wherein a molding roll with depressions is combined with a smooth roll.

9. A process as claimed in claim 4, wherein the depressions of the molding roll(s) are coated with a mold release agent.

10. A process as claimed in claim 1, wherein the combination drug forms are provided with a coating.

11. A solid combination drug form which has at least two phases which comprises a first phase of at least one pharmacologically acceptable polymeric binder (binder A) in the form of a solidified melt optionally containing, at least one pharmaceutically active ingredient and into which a solid product which contains at least one active ingredient is taken up as second phase.

12. A combination drug form as defined in claim 11, wherein the solid product is a solidified melt of a pharmacologically acceptable polymeric binder (binder B) containing one or more of an element selected from the group consisting of active ingredient, a solidified active ingredient melt, a tablet, a pill, a pellet, active ingredient crystals.

13. A combination drug form as defined in claim 12, wherein the binder (B) is an alkylcellulose, hydroxyalkylcellulose, carboxyalkylcellulose, polyvinylpyrrolidone, a copolymer of N-vinylpyrrolidone and vinyl acetate, a sugar alcohol or a polyethylene glycol.

14. A combination drug form as defined in claim 11 in the form of a tablet.

15. A combination drug form as defined in claim 11, which is provided with a coating.

16. A solid combination drug form which has at least two phases and is obtained by a process as defined in claim 1.

* * * * *